

A kromograninok, szekretograninok élettani, kórélettani és klinikai szerepéről

Jakab Lajos dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

„Mortalia facta peribunt.”
Horatius

A kromogranin/szekretogranin nagy família eddig megismert alapvető szerkezeti, képződési, kapcsolatrendszeri, funkcionális vonatkozásairól szól a közlemény. Korábban a két familiatagság egymástól kissé eltérő jellege, funkcionális különbségei voltak előtérben. Majd kiderült, hogy a két familiatag lényegében azonos szerkezeti, funkcionális, kémiai-biokémiai vegyületeiről beszélhetünk. A molekuláris szerkezetek döntően aminosavakból és kisebb részben oligoszacharidokból építkeznek. Az eddigiek alapján az is elmondható, hogy acidikus pH-jú, Ca^{++} -ot tartalmazó környezetben képződő, hosszú polipeptidláncokról van szó. Egyes jelentős tagjaik oligoszacharid-csoportokat is tartalmaznak. Ez azért is érdekes, mert az oligoszacharid-láncok (láncvégi szialsavak) a felismerési és kapcsolódási folyamatokban fontos szereplők. A kromograninok/szekretograninok nagyrészt a neuroendokrin sejtekben képződnek. A sejten belül a mitochondrium, endoplasmic reticulum, szekretorikusgranulum-biogenezis a felépülés útja. Általában stimulus hatására bekövetkezik a szekréció (exocytosis). Ezt a fejlődés következő lépcsője, a sejt-, szövetspecifikus proteolysis követi, ami biológiailag aktív polipeptidláncok képződését eredményezi. Ezek különböző, sajátos tulajdonságok birtokosai. A klinikai hatások is rövid bemutatásra kerülnek, amelyek gyakorlatilag az egész szervrendszert érintik. Tulajdonképpen egy minden szervrendszert magába foglaló, generális szabályozórendszerrel van szó, amelynek teljes szerepe, jelentősége még kutatások tárgya.

Orv Hetil. 2017; 158(28): 1092–1099.

Kulcsszavak: kromograninok, szekretograninok, élettani, kórélettani vonatkozások

Physiological, pathophysiological and clinical significance of chromogranins/secretogranins

This paper investigates the fundamental knowledge, build-up, as well as essential structural and important features of the big family of chromogranins/secretogranins. Previously the different properties and the slightly diverging functional relations of the two family members were in focus. Later on, it has been discovered that they are essentially two similar compounds with identical structures and functions, and they are chemically, biochemically related. From details discovered so far we can tell that they are long polypeptid chains formed from amino acids. Based on insights gained until now we can also state that these compounds are formed in Ca^{++} containing environments with acidic pH. Among the compounds there are several molecules which have characteristic oligosaccharid groups. This is especially interesting because oligosaccharid chains with sialic acid in terminal position play an important role in the recognising and connectional processes. The chromogranins/secretogranins are mostly formed in neuroendocrine cells, but are also capable of building up in any cell type in the organism during pathological processes. Intracellular biogenesis takes place in the dense endoplasmatic reticulum across the mitochondrium, developing biogenetic granulums, followed by the stimulus-motivated secretum (exocytosis). The next stage of the molecular development is the specific break-up of the long polypeptid chains into shorter fragments. These fragments have individual effects. Some important clinical (diagnostic, prognostic) significance and connections are also touched upon in this paper, however, the cardiovascular, immunological systems and the tumors are mostly in focus. There are more immunological, cardio-

vascular and tumoral data. It is stated that as these molecules are in close connection with all of the organisms and systems of the body, a new chief organisator system has been identified. This chief organisator is closely connected with the central nervous system.

Keywords: chromogranins, secretogranins, physiological, clinical relations

Jakab L. [Physiological, pathophysiological and clinical significance of chromogranins/secretogranins]. *Orv Hetil.* 2017; 158(28): 1092–1099.

(Beérkezett: 2017. április 3.; elfogadva: 2017. május 16.)

Rövidítések

5-HT = 5-hidroxi-triptamin; Chrgr = kromogranin; CRP = C-reaktív protein; GI = gastrointestinalis; GI-flóra = gastrointestinalis flóra; GP = glikoprotein; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; INF = interferon; Infl = inflammatio; ly = lymphocita; NOD = nucleotide-binding oligomerization domain; R = receptor; RR = Riva-Rocci; Segr = szekretogranin; SERT = serotonin re-uptake transporter; TGF = transzformáló növekedési faktor; Toll-like R = transzmembrán glikoproteinminta-tot felismerő molekula; VIP = vazóaktív intestinalis peptid

A kromograninok (Chrgr-ok) és a szekretograninok (Segr-ok) hasonló biológiai struktúrák. Funkcionálisan rokon jelleg és egymással összefüggő szerepek jellemzik hatásukat. A pontos humán élettani, klinikai szerepek feltárása még igen sok munkát igényel. Az bizonyos, hogy pontosan regulált, Ca^{++} -dependens biogenetikus-szekretoros képződési úttal, mechanizmussal alakulnak ki és választódnak el. A polipeptidek általában hormonális, neurotranszmitteres, növekedési faktorszerű, modulator-mediátor hatásokkal rendelkeznek. Fontos szerepük van a szervezeti metabolizmus, glükózanyagcseré, az immunitás, cardiovascularis, neuroendokrin, gastrointestinalis rendszer, a magatartás és fájdalom regulációjában, továbbá a homeostasis fenntartásában. A gastrointestinalis rendszerben az epitheliumban legalább 15-féle endokrin, neuroendokrin sejttípus található. Ezek termelnek, exkretálnak metabolikumokat, amelyek különféle szerkezetű, hatású anyagok. A biológiai diverzitás rendkívül széles körű. A gasztrin, enterokromaffin, szekretoros szomatostatín, kolecitokinin, Chrgr/Segr csak mint egyedi példák említhetők [1–3].

A Chrgr/Segr faméltagok szerkezeti vonatkozásai

A Chrgr-ok/Segr-ok egy hosszú polipeptidláncot alkotnak. A láncba több száz aminosav is beleépülhet. Leginakbb prohormonnak tarthatók, és prohormonkonverázok hatására módosulnak tovább sejt- és szövettípus-specifikus módon. A ChrgrA-polipeptidláncban 185–637 aminosav lelhető fel, és legalább 10 helyen található dibázikus aminosav, amely hasítási helyként szolgálhat.

Az alpmolekula maga is rendelkezik többféle jelentős élettani, kórélettani szereppel, mégis az alpmolekula proteolyticus hasadási termékei azok, amelyek egyedi specifikus hatásokkal vannak felruházva. Ezek sem abszolút egyedi hatások, de azok rokon típusai. Fellelhetők a különböző szervekben, vérben, liquorban. Egy polipeptid hasadási darabban is előfordulhat több dibázikus aminosav, amely talaja lehet további kisebb szegmentek képződésének. Nyilván specifikus sejtről, szövetenzi-mekről beszélhetünk, amelyek hasonlóan finom reguláció alatt állnak. A hormonok, neurotranszmitterek, neuropeptidek endokrin, neuroendokrin sejtekben és neuronokban történő keletkezésében és elválasztásában igen sok hasonlóság található. A neuroendokrin sejtekben intracellulárisan a durva endoplazmás reticulumban, azok ciszternáiban, majd a szekretoros granulumokban, a trans-Golgi-apparátusban, a tömör reticulumban érnek be és kerülnek a megfelelő szignálok, stimulusok hatására regulált módon exkrécióra. A biogenezisben a granulumképzés alapvető fontosságú. A tömör vesiculumbok száma 10 000 és 30 000 között változik egy tipikus endokrin, neuroendokrin sejtféleségekben. A szekréció (exocytosis) mindig jellemző módon, stimulus hatására következik be [1, 3, 4].

Itt szükséges megjegyezni, hogy mind a ChrgrA és B, mind a Segr-II láncszerkezetéhez oligoszacharid-csoportok kapcsolódnak. Ezek jellemző módon N-acetil-galaktozamin révén kapcsolódnak a polipeptidlánchoz, és galaktózt és szialsavat tartalmaznak. Ez utóbbi lánvégi pozícióban található. Érdekes, hogy a közlemények többsége meg sem említi, és a hivatkozók egyike sem bonyolódik bele ezek esetleges élettani/kórélettani jelentőségének taglalásába. Ismeretes, hogy a szialsav domináns szereppel bír a felismerési/kötődési folyamatokban [4, 5]. A lehasadt, önálló láncdarabok öröklök az eredeti hosszú láncok élettani hatásait. A különböző hosszúságú láncdarabok funkciója azonban nem determinált. Vannak, lehetnek rövid láncdarabok a legteljesebb, legtisztább funkcióval. A specifikus képződési hely (sejt, szövet) módosítja, meghatározza a hatás érvényesülését. A sajátos termelődési helytől függően lesz a hatás mód endokrin jellegű, parakrin vagy autokrin típusú. A termelődési hely az endokrin sejteken túl az egész testben, a neuroendokrin sejtekben keresendő. Ez utóbbia-

kon túl szinte minden sejtféleség képessé válhat a szintézisre (transcytosis). Az élettani endokrin, neuroendokrin sejtek a bélhámban mindig egyediek. Az alapszöveti sejtektől adhéziós molekulák, például Notch-képződmény határolja el egymástól azokat. Itt jegyzendő meg, hogy Chrgr-okból neuropeptid és szekretoneurin nem eredeztethető [5, 6]. A gastrointestinalumban, az epitheliumban az 5-HT-termelő sejtek 75%-a lelhető fel. A maradék az enterikus neuronokban, a bélfalban, az erekben, a szívben és a májban is lehet. Ennek megfelelően azt lehet mondanunk, hogy a gastrointestinalis rendszer a humán szervezet legnagyobb, legtömegesebb „neuroendokrin szerve”. Tovább folytatva a gondolatsort, a szív- vagy az agyszövet is neuroendokrin szerv. A szerep betöltéséhez sine qua non az alacsonyabb pH-jú, Ca^{++} -ot tartalmazó környezet. A kapcsolódási pont a megcélzott, vezérelt sejteken – stimulációt követően – akár receptor is lehet, de más „kellék” is szükséges, illetve elegendő a celluláris kapcsolódáshoz. A ChrgrA és B különböző lánchosszúságú derivátumai, amint már fentebb említettük, fontosak a homeostasis, az élettani állapot fennmaradásában, rendeződésében, így többek között az élettani pH, Ca^{++} és glükózanyagcsere, a természetes és szerzett immunitás regulációjában. Több Chrgr/Segr derivátum alapvető fontosságú élettani, kóreltani szereplő.

A „graninok” és az immunrendszer

A közlemények nagyobb része az inflammatióval (Infl) kapcsolatban foglalkozik a Chrgr-okkal, az immunrendszer egységes értelmezése és tárgyalása a háttérben marad. Az élő szervezetben az individuumban épségének védelme az immunrendszerre hárul. Ennek két funkcionális „karja” van. A veleszületett vagy természetes immunitás és a szerzett vagy adaptív immunitás. A természetes immunválasz és az Infl identikus fogalmak, folyamatok. Az Infl az adaptív immunválasszal egymást támogatva, a legszorosabban együttműködve, összehangolva lépnek és maradnak összeköttetésben. A feladat az orgánomot ért ártalom, inzultus (külső, belső) elhárítása, a szervezet integritásának helyreállítása, megóvása. Ebben a tevékenységben az immunrendszer szigorú reguláció (cortex, hypothalamus, hypophysis, glandula suprarenalis) mellett működik, továbbá bekapcsolódik a vegetatív, autonóm idegrendszer is. A neuroendokrin rendszer hasonlóan nélkülözhetetlen az elhárító, helyreállító válasz formálásában. Természetesen az immunrendszer mindkét ága, együttműködése lehet tökéletes vagy tökéletlen. Ebben az esetben a védelemre berendezkedett immunrendszer egyik „karja”, az Infl-s folyamat válik „kórokozóvá”, esetleg az individuumban halálát okozva. A deficiens és hiperaktivitás egyaránt kóros. Pneumoniáról beszélünk, pedig a beteg baját a szervezetbe jutott pneumococcusok okozzák, amely ellen a védekezés eszköze a „pneumonia” [6, 7].

A GI-rendszer napi céltáblája lehet a szervezetet érő noxiáknak és esetleg apparens Infl létrejöttének. Itt alakul

ki a természetes és adaptív immunitás első védelmi vonala. Mind a nem specifikus, mind a specifikus válasznak szilárd alapjai alakultak ki a phylogenesis során. A humán organizmus összes sejtjeinek száma 10^{12} (10^{14} gén expressziója). A commensalis bélflóra tömege 10^{14} (10^4 gén expressziója) sejt. A GI-flóra és a saját sejtek a funkcionális metabolitok sokféleségét produkálják, ami bejut a béltartalomba. Köztük vannak a Chrgr-ok/Segr-ok (bacteribolom, metabolom). A GI szekretorikus sejtek, paneth, goblet, neuroendokrin, az összes sejt mintegy 1%-át teszik ki. Az oxynticus ventricularis szövetben négy endokrin sejttípus lelhető fel. Ezek szerotonint, hisztamint, szomatosztatint és ghrelint termelnek [8, 9]. A szervezet 5-HT-tartalmának 95%-a van a GI-rendszerben, körülbelül 10%-a a neuronokban. A bél-baktériumflóra jelentős mennyiségű, profibrotikus hatással bíró metabolitokat produkál, ami az apparens és nem apparens Infl eseteiben rendkívül fontos. Ebben az extracelluláris mátrix-anyagcserében nem csak a fibroblastok tevékenyek a transzformáló növekedési faktor (TGF) stimulációs hatására [9]; a máj, a belek, a stellata sejtek mellett a mesenchymalis (transcytosis) sejtek is gazdag forrásai a proteoglikánoknak és más mátrixmetabolitoknak (fibronektin, laminin). *Helicobacter pylori* okozta krónikus infekció és Infl alig jár fibrosissal. Hasonlóan sine fibrosissal jár a gluténszenzitív enteropathia. Nem így a paranchymás szervek esetében (máj, vesék): a TGF és az epidermalis growth factor gátolják a gyomor parietalis sejtjeinek működését és a sósavszekréciót [10–12]. Peptiderg regulációs tényezők a hisztamin, szomatosztatint, neurotensin, vazóaktív intestinalis peptid (VIP) parakrin-endokrin módon hatnak. A sejtek mozgását, vándorlását kemokinek, adhéziós molekulák, citokinek bonyolítják, a sejtek membránján többek között NOD- és Toll-like R-ok működnek közre. A termelődött anyagok, a bélflóra és az egyéb matéria mellett jelentik, alkotják a teljesen heterogén gyomorbél-tartalmat. A CD4 lymphocyták (ly-k) kapcsolatba lépnek az endokrin, neuroendokrin és más prekursor sejtekkel. Növelhetik például az 5-HT-produkciót. Enterális infekciókban Th1 és Th2 ly-dominancia egyaránt előfordul. Az 5-HT-produkciót a Th2 ly-k fokozzák inkább, ami a természetes immunválasz indukcióját jelenti. Szerotoninerg R-ok találhatók a ly-k mellett monocytá-macrophag és dendritikus sejteken is. A neuroendokrin sejtek szoros kapcsolatban vannak például a CD-3 és a CD-20 ly-kal. Az 5-HT elősegíti a T-sejt-szaporodást, gátolja a ly-apoptózist. A kapcsolat háttérében szerotonin reuptake transzporter (SERT) áll, ami a megtermelt anyagok szállítását segíti elő az epithelium- és simaizomszövetbe, továbbá a neuronokba. CD-17 regulátor ly-k kimutathatók az intestinalis erekben. Rendkívül fontos a GI-traktusban termelődő szekretoros IgA funkciója. Ez egy nagy szekretoros komponenst hordozó dimer molekula. Az alpmolekula – különösen a szekretoros komponens – igen gazdag oligoszacharidokban és szilícinsavban. Fontos tudni, hogy a mindennapos védekezés mellett az IgA1-molekulák

szövetben való lerakódása okozza az IgA-nephropathiát. Előfordulnak szérum-IgA- és szekretoros IgA-deficiens individuumok. A lerakódásban az oligoszacharid-láncok kissé változott módosulása a döntő jelentőségű. Antiinfekciós hatása általános jellegű [13–17].

A mastocyták rendkívül fontos sejtalakzatok. Az immunrendszer szerves alkotóiként gazdag szekréciós és tárolási kapacitással rendelkeznek. Egyik egészen sajátos produktumuk és tároltuk a serglicin proteoglikán. Sokféle metabolit termelődik, tárolódik a molekulákban. Ezek közé tartoznak a tárolt szerotonin, heparin és hisztamin. Esetleges direkt kapcsolata a Chrgr-okkal/Segr-okkal nem tisztázott [18–21].

A szekretált, a bétartalomban gomolygó metabolitok összessége a metabolom. A commensalis flóra összetételének megváltozása, külső patogén mikroorganizmusok bejutása infekciót és Infl-t gerjeszthet. Az egyértelműen exogén infekciós folyamatok mellett találkozhatunk colitis ulcerosával, enteritis regionalisszal (sec Crohn-szindróma), irritábilis intestinalis szindrómával, atopiás dermatissal. A Chrgr-ok/Segr-ok in principio részt vesznek a folyamatokban, a Chrgr-okon/Segr-okon túl a proteolyticus derivátumaik is fontos résztvevők. A derivátumok közül a prokromacin, a kromacin, a kromofungin (b ChrgrA 47–66) és a vazosztatin (b Chrgr 1–76) emelhetők ki az antiinfekciós-antiinflammatorikus hatóanyagok között. Szükséges megemlíteni a katesztatint (b Chrgr 344–364), amely kemotaktikus hatást gyakorol a monocytákra. Szekretoneurin eosinophil sejtekben található és csökkenti az IL-16 felszabadulását. A jelenség granulocytá-macrophag koloniasztimuláló faktorról és IL-5-tel is összefügg (serglicin) [22–24].

Autoinflammatorikus febris szindrómában rengeteg proinflammatorikus kemokin és citokin kiáramlása észlelhető. Előfordulhat IL-1 túlzott szignalizációs folyamat is. Ez természetes immunválaszra utal. A jelenség hátterében fokozott INF tip. 1-kiáramlás is állhat. Monogén folyamat esetében előfordulhat a vérben INF- α - és INF-R-felszaporodás. A Chrgr szerepe még nem tisztázott, kutatás tárgyát képezi. A szakirodalomban említésre került már gigantocellularis arteritis, kortikoszteroidrezisztanciával és fokozott Chrgr-termeléssel. Előfordulnak autoreaktív CD4T ly-k, de ezek szerepe sem tisztázott teljesen. A Chrgr és származékai nemcsak szabályozzák az immunfolyamatokat, hanem megváltoztatják az epithelium és vasculatura permeabilitását. Hatásukra – kísérleti körülmények között – csökken a vasculáris permeabilitás. A vazosztatin csökkenti az oedemát. A Chrgr fokozott szérumkoncentrációjának növekedését a neuroendokrin sejtek hyperplasiája magyarázza. A colonfalban IL-1 β , IL-6 és TGF- α megemelkedett mennyiségének csökkenése mutatható ki kísérletekben katesztatin hatására. Korrelációt figyelhetünk meg a Chrgr-, a TNFRI- és TNFRII-mennyiség és -változás között. Bár az anti-TNF- α monoklonális Ig-terápia a korrelációt megszünteti, valójában ismeretlen faktorok közbejötté tetelezhető fel. A szérum-Chrgr-koncentráció és -hatás

független a szisztémás inflammatorikus válasz jelenlététől. A szérum-ChrgrA mennyisége pozitív összefüggést mutat a procalcitonin és a CRP-szinttel. A ChrgrA (b ChrgrA 4–16 és 47–67) peptidderivátumok pro-, illetve antinociceptív effektusokat képesek produkálni [25–27].

A cardiovascularis rendszer és a Chrgr-ok

Úgynevezett esszenciális hypertenzióban a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása mellett emelkedett a szérum-ChrgrA koncentrációja. Ugyanakkor a katesztatinszint alacsony még akkor is, amikor az RR-értékek az élettani zónában mozognak. A katesztatin csökkenti, gátolja a kromaffinsejtek működését. Azokban a családokban, amelyekben örökletes hypertenzióról van szó, a szérumkatesztatin koncentrációja alacsony, az epinefrinkoncentráció pedig magas [28–31]. Úgy tűnik, hogy a hypertensio létrejöttében, kialakulásában a Chrgr szerepe vitathatatlan, és ez összefüggésben lehet azzal is, hogy az eredeti Chrgr-molekula milyen mértékben hasítódott specifikus hatású derivátumokra. A normális tenzióhoz elengedhetetlen a normális Chrgr-funkció. A cardiovascularis rendszer és a központi idegrendszer a cortico-hypothalamus-hypophysis-adrenalis axis és az autonóm idegrendszer révén szoros kapcsolatban állnak. Erre Cannon (vészreakció) és főként Selye (általános adaptációs szindróma) munkássága mutatott rá először [32–34]. A diffúz neuroendokrin rendszer szerepét az tanúsítja, hogy a Chrgr együtt-tárolódás után az exocytosis során együtt szabadul fel a catecholaminokkal, más transzmitterekkel és polipeptid- (neurin-) dilatátorokkal. A katesztatin hatékony vasodilatátor (a vazosztattinnal együtt). Ugyanakkor a vazosztatin kardioinhibitor. A vazosztatin hatékony gátlója a catecholaminfelszabadulásnak, mert gátolja a nikotinkolinerg R-t. A hatásmód autokrin és parakrin. A szekretoneurin egy Segr-II-derivátum, dopaminfelszabadulást indukál, proinflammatorikus jellegű, vasculáris simaizomsejt-migráció és -proliferáció-stimuláns. Egy szekretoneurinszármazék szelektíven gátolja az orexinneuropeptid-hatást a thalamusban [34–36]. A vazosztatin-I kardiális hatása negatív inotropia és negatív lusitropia formájában mutatkozik meg leginkább. A katesztatin kardiális hatásai hasonlóan nyilvánulnak meg, ugyanakkor hatékonyan csökkenti az RR-t. A ChrgrA-koncentráció emelkedése egyértelműen jelzi az infarctus myocardii acutát és az akut arteria coronaria szindróma esetlegesen várható halálos kimenetelét. A vérbeli koncentráció jelentős emelkedése bármely típusú és eredetű cardialis dekompenzáció esetén prognosztikus értékű. A ChrgrB cardiovascularis hatásai kevésbé egyértelműek. Az egyik Segr-II-derivátum stimulálja a simaizomsejt-migrációt és -proliferációt [37–40]. Különös figyelmet érdemel egy Chrgr-származék, a serpinin, amely szintén neuroendokrin és kromaffinsejtek produktuma. Egy 29 kD tömegű ChrgrA C-terminális fragmentuma, 26 tagú aminosavpeptid stimulálja a proteinase nexin I képződé-

sét. Serpinfamília tagsága miatt nyerte el a serpinin megjelölést. Bioaktív származék, regulálja a neuroendokrin sejtekben, a tömör magvakban a granulumbépződést. Bizonyos tulajdonságbeli rokonság fedezhető fel a bioaktív peptidekkel (leptin, ghrelin, lakrinin, epidermalis növekedési faktor). A vizsgált ChrgrA-peptidek közül (katesztatin, pankreasztatin, parasztatin, kromasztatin) csak a serpinin indukálta a protease nexin 1-aktivitást. A serpinin kifejezetten kedvező hatásokkal rendelkezik: a hatás lényege a β -adrenerg-agonista jellege, ami β 1 adrenerg R-okon keresztül valósul meg. A pozitív inotrop és lusitrop effektus jelentősen javítja a mechanikus kardiális teljesítményt; növekszik a szisztolés kamrai volumen, rövidül a diasztolés idő, továbbá tachycardiátendencia érvényesül és tágnak az arteria coronariák. Állatkísérletben mutatkozik meg az intracardialis autokrin, parakrin hatásbeli út (ChrgrA-proteolysis, serpininképződés, szívizomhatás, kardiális teljesítmény növekedése) [41–44]. Az eredmény szinte teljesen ellentétes a katesztatin- és vazosztatinhatásokkal. Keringési elégtelenségben, infarctus myocardiiben, úgynevezett akut arteria coronaria szindrómában mindig emelkedik a ChrgrA szérumszintje, sőt prognosztikus jelentőséggel bír. A cardiomyocyták maguk is termelik a Chrgr-okat aktív folyamatokban.

A Chrgr-ok/Segr-ok egyéb kórfolyamatokban

Ha ki akarnánk emelni a tárgyalt kémiai szerkezetek legfőbb funkcionális tulajdonságait, akkor talán a granulumbiogenézisben játszott granulogenetikus szerepüket és a sympathoadrenalis rendszer aktivitási regulációját említhetnénk. Így válik lehetővé a szekretoros felszabaddulás, az exocytosis, amelyre minden sejttípus alkalmassá válhat in periculo. Sajátos források a neuroendokrin sejtek, amelyek mindenkor termelik ezeket, de hyperplasia, adenomás megjelenés és malignus elfajulás esetén fokozódhat a termelőkapacitás. A sejtek jelen vannak az idegrendszerben, különböző szövetekben és a neuroendokrin tumorokban; a Segr az adrenalis modullában, a hypophysis hátsó lebenyében, a neuroendokrin és idegsejttumorokban található. Fellelhetők gastriticus enterokromaffin jellegű hyperplasia esetén, a glandula parathyreoidea szövetben. A neuroendokrin tumorok jellemző szekrétiós origói, így tulajdonképpen a Chrgr, Segr-II–V a legfontosabbak. A Chrgr a phaeochromocytomában a benignus/malignus jelleg megítélésében segítség, de a ChrgrB- és Segr-szint is megemelkedik: a Chrgr carcinoid tumorban 1000-szeres emelkedést mutathat. Pancreastumorban a glukagon-, a szomatostatin- és a VIP-koncentráció-emelkedés jellemző a szérumban. A gasztrinmediált enterokromaffin-sejt-hyperplasia, Zollinger–Ellison-szindróma hasonlóan leőhely lehet. Prostatatumor jelenlétében normális PSA-szint mellett is emelkedést találhatunk a Chrgr-szintben. Colon-, rectum-, mammatumor, melanoma malignum,

thymoma során hasonló a helyzet [44–47]. A nem funkcionáló tumorok között a glandula thyreoidea medulla, hipofízis előszó lebeny szindróma, valamint pulmonalis kissejtes carcinoma járhat megemelkedett szérumszinttel.

Parkinson-szindrómában a liquorszint csökken, ugyanakkor deponálódik a substantia nigrában. De jelentősen felgyülemlik a szenilis és Alzheimer-plakkokban, továbbá Pick-szindrómában a megduzzadt neuronokban. Ezekben az esetekben a microgliasejtek aktivitása jelentős közvetítő lehet [45–47]. Szkizofréniában kevesebb ChrgrA és B található a liquorban. A protonpumpagátló szerek jelentősen megemelik a szérum ChrgrA-szintjét, miközben a ChrgrB-szint nem változik. A szervi betegségek között a máj- és különösen a vesebetegség érdemel kiemelést, a már említett kardiális keringési elégtelenség melletti fokozott szérum-Chrgr-tartalom miatt. Különösen feltűnő jelenség a keringési elégtelenség IV. stádiumában. Vérv koncentrációs emelkedéssel jár a szepszis, a gastritis atrophicus, a metabolikus szindróma és a diabetes mellitus. A pankreasztatin gátolja az inzulinszekréciót a lipogenesisel együtt. A katesztatin ezzel ellentétes hatása – gátolja az angiogenesiset és jelentősen rontja az endotheliumpermeabilitás épségét. Az endotheliumátjárhatóság fokozódásában a Chrgr is jeleskedik [2, 3, 32]. A tumorok vascularisatiója feltűnően rendezetlen, esetleg elégtelen. A vascularis endothelium permeabilitását az adhézis molekula és a mátrixproteoglikánok mennyiségi, összetételi változásai határozzák meg, ami a tumorok terápiaját is jelentősen befolyásolhatja. Érdekes megfigyelés a Merkel-sejtes tumorokban észlelt Chrgr/Segr anyagcsere-zavar. Tóth tollából jelent meg egy nagyon részletes összefoglaló az endokrin tumorok terápiajáról; ebben az igen hasznos közleményben a „CgA” és a „kromogranin-A” csak érintőlegesen fordul elő [48]. Hasonló jellegű *Perge és mtsai* összefoglalója, döntően a szomatostatinanalógokkal kapcsolatos ismeretekről, amelyben a biomarkerek között kerül említésre a kromogranin-A [49] (1. táblázat).

Következtetések (epilógus)

Kissé merész vállalkozás a Chrgr-ok/Segr-ok és derivátum metabolitjaikról összefoglaló jellegű értelmezésre, értékelésre vállalkozni. Megjelenésük az irodalomban már meghaladta a 20 évet. A haladás ehhez képest is lassúnak mondható, és máig nehezen jutott túl a serdülőkoron. A részadatok száma nem kevés, de az inherens összefüggések, az egyes szervrendszerekkel való kapcsolódások feltárása, a klinikummal való egyértelmű összhang megteremtése még jelentős részben hátravan. Itt nemcsak a teoretikus, egzakt ismeretek logikus összeillesztéséről van szó – a döntő kérdés egy sui generis nagy rendszer értelmezése és annak más rendszerekkel történő együttműködésének magyarázata. Mindemellett a gyakorlati felhasználhatóságot is szükséges pontosabban körvonalazni, amihez már ma is rendelkezésre állnak di-

1. táblázat | Kromograninok, szekretograninok, derivátumok, funkcionális társ molekulák

	Aminosav	Molekula- tömeg (kD)	Sajátosság
I. Kromogranin-A	489	75	O-glikoziláció
II. Kromogranin-B	657	110	N- és O-glikoziláció
III. Szekretogranin-II	587	86	O-glikoziláció
IV. Szekretogranin-III	449	57	Koleszterinkötés
V. Szekretogranin-IV (7B2 protein)	186	201	Konzervált régiók
VI. Szekretogranin-V (NESP 55)	201	28	Maternális allél átírva ProAAS rokon
VII. Szekretogranin-VI (VGF)	593	90	O-glikoziláció
VIII. Szekretogranin-VII. (proAAS)	227	27	7B2 rokon, konzervált régiók

1. <i>Katesztatin</i>	Chrgr-derivátum
2. <i>Kateszlitin</i>	Chrgr-derivátum
3. Katepszin-L	Chrgr/Segr képződés
4. Cecropin	Chrgr/Segr derivátum, antimikrobális hatás
5. Clathrin	Granulummembrán
6. <i>Kromofungin</i>	Chrg/Segr derivátum, antiinfekció
7. Cholecystokinin	Gastrointestinum, hormon
8. <i>Kromosztatin</i>	Chrg/Segr derivátum, antiinfekció
9. <i>Kromacin</i>	Chrg/Segr derivátum, antiinfekció
10. Cytochalasin D	Aktinpolimerizáció-inhibitor
11. Defenzin	Granulocyta, antimikrobális peptid
12. Dermatoszeptin	Granulocyta, antimikrobális peptid
13. Epidermalis growth factor (EGF)	Gyomorsósavtermelés-gátlás
14. Endothelin	Endothelium termelte hormon, vérkeringés befolyásolása
15. Enkephalin	Bioaktív polipeptidhormon
16. Ezrin	Kapcsolat a phosphoprotein 50-nel
17. Ezrin-radixin-moesin	Membrán cytoskeleton adaptor
18. Fibronectin	Mátrixkomponens GP
19. Galanin	Mastocytatermék, metabolit
20. Galaparan	Mastocytatermék, metabolit
21. Ghrelin	Kromaffinsejtekből, bioaktív peptid
22. GIP	Gastrointestális (duodenum) metabolit, peptid
23. Lakritin	Kromaffinsejt-termék
24. Laminin	Mátrixkomponens GP
25. Leptin	Kromaffinsejt-termék, bioaktív peptid
26. Manserin	Segr-II-termék
27. <i>Mastoparan</i>	Mastocytaderivátum, R-szerű funkció

28. Magainin	Antimikrobális peptid
29. Neuroendokrin secretory protein (NESP)	Bioaktív peptid
30. Neuropilin	Microglia R, köt: semaphorin, VEGF
31. Neurotrophin	Citokin
32. Orexin	Segr-II-derivátum
33. <i>Parasztatin</i>	Chrgr/Segr derivátum
34. Protein C	Proteinkonvertáz
35. Phospholamban	Inotrop-lusitrop hatások, regulator peptid
36. PN1	Proteáz-nexin (serpininképződés)
37. Prokromacin	Chrgr/Segr derivátum, antimikrobális hatás
38. Proenkephalin	„Nagy” propolipeptid
39. Proopiomelanokortin	„Nagy” propolipeptid
40. Relaxin	Bioaktív peptid
41. Szekritin	Segr-derivátum
42. Szerotonin	Kromaffinsejt-termék
43. Szekretoneurin	Segr-derivátum
44. <i>Szekretolitin</i>	Segr-derivátum, antimikrobális hatás
45. Scorpion	Antimikrobális peptid
46. <i>Serglicin</i>	Mastocytában szénhidrátgazdag proteoglyca, endothelium, Mo, Ma
47. <i>Serpinin</i>	Chrgr-derivátum
48. Synaptogranin IV	Chrgr-derivátum
49. Staurosporin-IV	Sejtgranulum-membrán
50. Transforming growth factor	Gyomorsósavválasztás-gátlás, anti-TNF, alapvető citokin
51. Ubigranin	Chrgr/Segr derivátum
52. <i>Vazosztatin</i>	Chrgr/Segr derivátum
53. Vehicle associated membran protein	Granulummembránalkatrész-protein
54. VIP	Vazoaktív intestinis peptid
55. VEGF	Vascular endothelial growth factor

agnosztikus és prognosztikus értékű adatok. Az bizonyosnak látszik, hogy az egész individuumot érintő, meghatározó, a neuropszichikumot is befolyásoló rendszer jelenléte körvonalazódik, ami tulajdonképpen a központi és a vegetatív idegrendszer, a neuroendokrin rendszer, és immunitás, a gastrointestinum és a cardiovascularis rendszer működését szabályozó szerkezet és ezek eleven „organizmus”. A jövő feladata lesz választ találni az ezeket mozgató, szabályozó, eddig „alvó” rendszer mibenlétére. Egy, az eddigiek sorába illő új rendszerrel állunk szemben, de az is lehet, hogy egy újszerű, az eddig ismert rendszereket összeillesztő vagy netán egy minőségileg új „szuperrendszerrel” kell beszélnünk. Ha az utóbbi feltételezés bizonyosodik be, akkor esetleg az individuum egységének újraértelmezéséről kell majd szólnunk. A nagy feladat elvégzése, még ha

kissé nehéznek tűnik is, a klinikumba való szerves beépítése nélkül nem remélhető. A biokémiai, biofizikai adatok értelmezése elkerülhetetlen ahhoz, hogy olyan mechanizmusok kerüljenek napvilágra, amelyek lehetővé teszik a patológiai folyamatok megértését, a diagnosztikus, terápiás vonatkozások összesítését, alkalmazását.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] Koshimizu H, Kim T, Cawley NX, et al. Chromogranin A: A new proposal for trafficking, processing and induction of granule biogenesis. *Regul Pept.* 2010; 160: 153–159.
- [2] Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin–secretogranin family. *NEJM* 2003; 348: 1134–1149.
- [3] Bartolomucci A, Possenti R, Mahata SK, et al. The extended granin family: structure, function, and biomedical implications. *Endocr Rev.* 2011; 32: 755–797.
- [4] Loh YP, Cheng Y, Mahata SK. Chromogranin A and derived peptides in health and disease. *J Mol Neurosci.* 2012; 48: 347–356.
- [5] Jakab L. Biological role of heterogeneous glycoprotein structures. [A heterogén glikoproteinszerkezetek biológiai szerepe.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1185–1192. [Hungarian]
- [6] Sørensen AL, Rumjantseva V, Nayeb-Hashemi S, et al. Role of sialic acid for platelet life span: exposure of beta-galactose results in the rapid clearance of platelets from the circulation by asialoglycoprotein receptor–expressing liver macrophages and hepatocytes. *Blood* 2009; 114: 1645–1654.
- [7] Jakab L. The way of self-defence of the organism: inflammation. [A szervezeti önvédelem módja: a gyulladás.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1247–1255. [Hungarian]
- [8] May C, Kaestner KH. Gut endocrine cell development. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 323: 70–75.
- [9] Varga J, Pasche B. Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5: 200–206.
- [10] El-Salhy M, Gilja OH, Gundersen D, et al. Endocrine cells in the oxyntic mucosa of the stomach in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Endosc.* 2014; 6: 176–185.
- [11] Grupcev G, Wallin C, Emås S, et al. Transforming growth factor- α and epidermal growth factor inhibit gastric acid secretion and stimulate release of somatostatin and neurotensin in the conscious rat. *Regul Pept.* 1994; 52: 111–118.
- [12] Khan W, Ghia JE. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2010; 161: 19–27.
- [13] Rudholm T, Wallin B, Theodorsson E, et al. Release of regulatory gut peptides somatostatin, neurotensin and vasoactive intestinal peptide by acid and hyperosmolar solutions in the intestine in conscious rats. *Regul Pept.* 2009; 152: 8–12.
- [14] Ferrero E, Scabini S, Magni E, et al. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor α -induced vascular leakage. *FASEB J.* 2004; 18: 554–556.
- [15] Vaingankar S, Li Y, Biswas L, et al. Effects of chromogranin A deficiency and excess in vivo: biphasic blood pressure and catecholamine responses. *J Hypertens.* 2010; 28: 817–825.
- [16] Mazza R, Imbrogno S, Tota B. The interplay between chromogranin A-derived peptides and cardiac natriuretic peptides in cardioprotection against catecholamine-evoked stress. *Regul Pept.* 2010; 165: 86–94.
- [17] Boltjes A, van Wijk F. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation. *Front Immunol.* 2014; 5: 131.
- [18] Melo FR, Vita F, Berent-Maoz B, et al. Proteolytic histone modification by mast cell tryptase, a serglycin proteoglycan-dependent secretory granule protease. *J Biol Chem.* 2014; 289: 7682–7690.
- [19] Kolset SO, Tveit H. Serglycin – structure and biology. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65: 1073–1085.
- [20] Skliris A, Happonen KE, Terpos E, et al. Serglycin inhibits the classical and lectin pathways of complement via its glycosaminoglycan chains: implications for multiple myeloma. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 437–449.
- [21] Jones S, Howl J. Biological applications of the receptor mimetic peptide mastoparan. *Curr Protein Pept Sci.* 2006; 7: 501–508.
- [22] Haniffa M, Gunawan M, Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. *J Dermatol Sci.* 2015; 77: 85–92.
- [23] Jakab L. The liver and the immune system. [A máj és az immunrendszer.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1203–1213. [Hungarian]
- [24] Bajor J. Coeliakia – Update 2016. [Coeliakia – 2016.] *Magy Belorv Arch.* 2016; 69: 321–327. [Hungarian]
- [25] Vokaer B, Van Rompaey N, Lemaître PH, et al. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J Immunol.* 2010; 185: 3417–3425.
- [26] Wang R, Zhu J, Dong X, et al. GARP regulates the bioavailability and activation of TGF β . *Mol Biol Cell* 2012; 23: 1129–1139.
- [27] Németh J. Laboratory tests of fecal samples in gastrointestinal diseases. [Székletvizsgálatok emésztőrendszeri betegségekben.] *Magy Belorv Arch.* 2015; 68: 230–234. [Hungarian]
- [28] Mahata SK, Mahata M, Fung MM, et al. Catestatin: a multifunctional peptide from chromogranin A. *Regul Pept.* 2010; 162: 33–43.
- [29] Di Comite G, Morganti A. Chromogranin A: a novel factor acting at the cross road between the neuroendocrine and the cardiovascular systems. *J Hypertens.* 2011; 29: 409–414.
- [30] Biswas N, Rodríguez JL, Courel M, et al. Cathepsin L colocalizes with chromogranin A in chromaffin vesicles to generate active peptides. *Endocrinology* 2009; 150: 3547–3557.
- [31] Allu PK, Venkat R, Chirasani V, et al. Naturally occurring variants of the dysglycemic peptide pancreastatin. Differential potencies for multiple cellular functions and structure-function correlation. *J Biol Chem.* 2014; 289: 4455–4469.
- [32] Filer CE, Ho P, Bruce IN, et al. High blood levels of chromogranin A in giant cell arteritis identify patients refractory to corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 293–295.
- [33] Biswas N, Vaingankar SM, Mahata M, et al. Proteolytic cleavage of human chromogranin A containing naturally occurring catestatin variants: differential processing at catestatin region by plasmin. *Endocrinology* 2008; 149: 749–757.
- [34] Røsjø H, Husberg C, Dahl MB, et al. Chromogranin B in heart failure: a putative cardiac biomarker expressed in the failing myocardium. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 503–511.
- [35] Helle KB. The chromogranin A-derived peptides vasostatin-I and catestatin as regulatory peptides for cardiovascular functions. *Cardiovasc Res.* 2010; 85: 9–16.
- [36] Tota B, Angelone T, Mazza R, et al. The chromogranin A-derived vasostatins: New players in the endocrine heart. *Curr Med Chem.* 2008; 15: 1444–1451.
- [37] Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, et al. The antihypertensive chromogranin A peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology* 2008; 149: 4780–4793.

- [38] Pieroni M, Corti A, Tota B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1117–1127.
- [39] Fiocchi C, Lund PK. Themes in fibrosis and gastrointestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300: G677–G683.
- [40] Shooshtarizadeh P, Zhang D, Chich JF, et al. The antimicrobial peptides derived from chromogranin/secretogranin family, new actors of innate immunity. *Regul Pept*. 2010; 165: 102–110.
- [41] Koshimizu H, Cawley NX, Yergy AL, et al. Role of pGlu-serpinin, a novel chromogranin A-derived peptide in inhibition of cell death. *J Mol Neurosci*. 2011; 45: 294–303.
- [42] Jansson AM, Rosjo H, Omland T, et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009; 30: 25–32.
- [43] Tota B, Gentile S, Pasqua T, et al. The novel chromogranin A-derived serpinin and pyroglutaminated serpinin peptides are positive cardiac β -adrenergic-like inotropes. *FASEB J*. 2012; 26: 2888–2898.
- [44] Koshimizu H, Cawley NX, Kim T, et al. Serpinin: A novel chromogranin A-derived, secreted peptide up-regulates protease nexin-1 expression and granule biogenesis in endocrine cells. *Mol Endocrinol*. 2011; 25: 732–744.
- [45] Stadinski BD, Delong T, Reisdorph N, et al. Chromogranin A is an autoantigen in type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2010; 11: 225–231.
- [46] Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, et al. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest*. 1998; 28: 431–440.
- [47] Dejda A, Mawambo G, Cerani A, et al. Neuropilin-1 mediates myeloid cell chemoattraction and influences retinal neuroimmune crosstalk. *J Clin Invest*. 2014; 124: 4807–4822.
- [48] Tóth M. Therapeutic options for the treatment of neuroendocrine tumours. [A neuroendokrin tumorok kezelésének lehetőségei.] *Lege Artis Med*. 2013; 23: 503–516. [Hungarian]
- [49] Perge P, Decmann Á, Igaz P. Somatostatinanalogues in the treatment of neuroendocrine tumours. [A neuroendokrin daganatok kezelése szomatostatinanalógokkal.] *Magy Belorv Arch*. 2015; 68, 317–322. [Hungarian]

(Jakab Lajos dr.,
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125
e-mail: nyulikinga@gmail.com)

Ellen Notbohm–Veronica Zysk

EZEREK NAGYSZERŰ ÖTLET

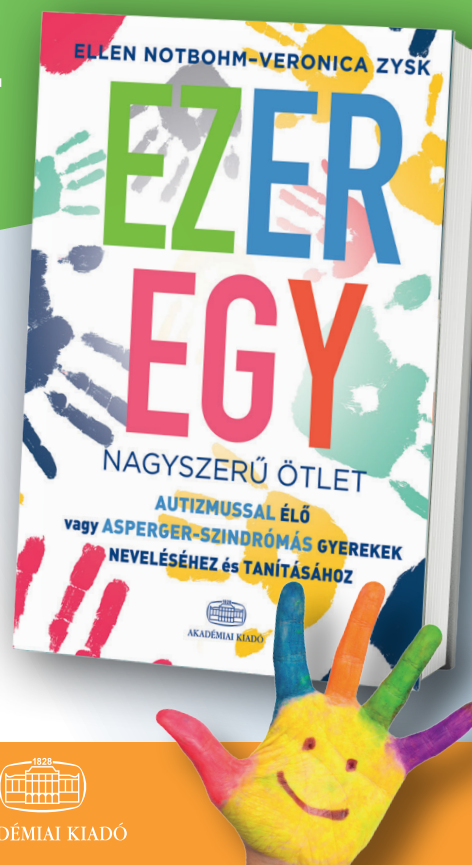
AUTIZMUSSEL ÉLŐ VAGY ASPERGER-SZINDRÓMÁS GYEREKEK
NEVELÉSÉHEZ ÉS TANÍTÁSÁHOZ

„Ha minden iskolában és családban a könyvben szereplő ötletek kis töredékét felhasználnák, beláthatatlan lehetőségek nyílnának meg előttünk, hogy javítsuk az autizmussal vagy Asperger-szindrómával élő gyermekek életminőségét. Ez pedig csodálatos dolog!”

Dr. Temple Grandin

A könyv számtalan azonnal alkalmazható ötletet kínál szülőknek és nevelőknek az alábbi területeken:

- szenzoros integráció: fejlesztőfeladatok a szabadban és bent,
- kommunikáció: szóhasználat, hallás, vizualitás, környezet,
- viselkedés: tipikus viselkedési formák és kezeléseik,
- mindennapi élet: ötletek a mindennapi szituációkhoz, a biztonság megteremtéséhez,
- szociális létezés: barátság, játék, kooperáció, érzelmek.



348 oldal, 4100 Ft
www.akademiaikiado.hu



AKADÉMIAI KIADÓ